

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 03-074370  
 (43) Date of publication of application : 28.03.1991

(51) Int.Cl.  
 C07D241/12  
 A61K 31/495  
 A61K 31/495  
 C07D241/16  
 C07D241/24  
 C07D405/06  
 C07D409/04

(21) Application number : 01-210183  
 (22) Date of filing : 16.08.1989  
 (71) Applicant : TERUMO CORP  
 (72) Inventor : SUZUKI TADAHIKO  
 SUWABE YASUSHI  
 FUJITAKE MASAYUKI  
 OTA AKIHIRO

## (54) PYRAZINE DERIVATIVE AND PLATELET AGGLUTINATION INHIBITING AGENT OR ANTIINFLAMMATORY AGENT CONTAINING THE SAME

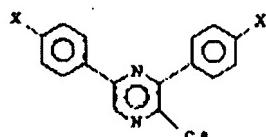
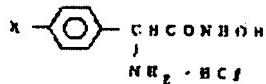
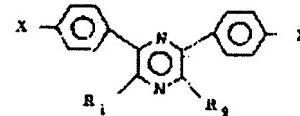
## (57) Abstract:

**NEW MATERIAL:** A compound of formula I (X is H, halogen, CN, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylamino, etc., R1 is H, halogen or lower alkyl; R2 is H, halogen, CN, lower alkyl, benzyl, maphthylmethyl, thiethylmethyl, carboxyl, etc.).

**EXAMPLE:** 2-Ethyl-3,5-diphenylpyrazine.

**USE:** A platelet agglutination-inhibiting agent or antiinflammatory agent.

**PREPARATION:** A hydroxamic acid derivative of formula II is thermally reacted with a glyoxal derivative of formula III in a proper organic solvent to prepare a compound of formula IV, which is reacted with a trialkyl boron to provide the compound of formula I.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平3-74370

⑬ Int.Cl.<sup>5</sup>C 07 D 241/12  
A 61 K 31/495

識別記号

府内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)3月28日

C 07 D 241/16  
241/24  
405/06  
409/04ABE  
ACB6529-4C  
6529-4C  
9051-4C  
9051-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全23頁)

⑮ 発明の名称 ピラジン誘導体およびこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤

⑯ 特願 平1-210183

⑯ 出願 平1(1989)8月16日

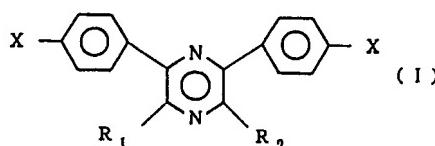
⑰ 発明者	鈴木 忠彦	東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	諒助泰	東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	藤嶽 真之	東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号	テルモ株式会社内
⑰ 発明者	太田 明廣	東京都江戸川区西小岩3丁目10番8号	
⑰ 出願人	テルモ株式会社	東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号	
⑰ 代理人	弁理士 高木 千嘉	外1名	

## 明細書

1. 発明の名称 ピラジン誘導体およびこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式 (I)



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、またはジ低級アルキルアミノ基を示し、R<sub>1</sub>は水素原子、ハロゲン原子、または低級アルキル基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ベンジル基、置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基またはメチレンジオキシ基を有する置換ベンジル基、

ナフチルメチル基、チエニルメチル基、または置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する置換チエニルメチル基、カルボキシル基、または低級アルキルオキシカルボニル基を示す。ただし、X、及びR<sub>1</sub>が水素原子を示し、R<sub>2</sub>がメチル基を示す場合を除く)で表されるピラジン誘導体。

(2) 請求項1に記載のピラジン誘導体を含有することを特徴とする血小板凝集抑制剤。

(3) 請求項1に記載のピラジン誘導体を含有することを特徴とする抗炎症剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## I. 発明の背景

## 技術分野

本発明は新規なピラジン誘導体、及びこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤に関する。

本発明のピラジン誘導体は強力な血小板凝集抑制作用を有するので、血小板凝集に起因する疾患、即ち血栓等の予防に有効である。

また一般に、シクロオキシゲナーゼ阻害作用を

有する化合物は、抗炎症作用を有することが知られており、本発明のピラジン誘導体は上記阻害作用を有するので、抗炎症剤としても使用されうる。

#### 先行技術

抗血小板凝集抑制作用を有するピラジン誘導体は種々知られているが、より改善された薬物の出現が望まれている。また、心筋梗塞や脳血栓といった血栓症は、近年成人病の中で大きな割合を占めるに至っており、これを有効に予防する抗血栓剤の出現が強く望まれている。

#### II. 発明の目的

本発明者等は多くの新規なピラジン誘導体を合成し、それらの薬理活性を鋭意研究した結果、特定のピラジン誘導体が優れた血小板凝集抑制作用およびシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有することを見出し本発明を完成させた。

したがって、本発明は新規なピラジン誘導体およびこれを含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤を提供することを目的とする。

かかる目的を達成するため本発明は下記の構成

- 3 -

除く)で表されるピラジン誘導体。

2. 前記、一般式(I)で表されるピラジン誘導体を含有する血小板凝集抑制剤または抗炎症剤。

#### III. 発明の具体的説明

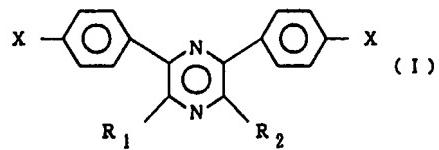
本発明によれば前記、一般式(I)を有する新規なピラジン誘導体が提供される。

前記、一般式(I)において、Xは水素原子、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素)、シアノ基、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ)、低級アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ)、またはジ低級アルキルアミノ基(例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ)を示す。

R<sub>1</sub>は水素原子、ハロゲン原子(例えば塩素、

を有する。

#### 1. 一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、またはジ低級アルキルアミノ基を示し、R<sub>1</sub>は水素原子、ハロゲン原子、または低級アルキル基を示し、R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、ベンジル基、置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する、置換ベンジル基、ナフチルメチル基、チエニルメチル基、またはメチレンジオキシ基を有する置換チエニルメチル基、カルボキシリ基、または低級アルキルオキシカルボニル基を示す。ただし、X、及びR<sub>1</sub>が水素原子を示し、R<sub>2</sub>がメチル基を示す場合を

- 4 -

臭素、フッ素)、または低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)を示す。

R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素)、シアノ基、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)、ベンジル基、置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する置換ベンジル基(例えば3-、または4-メチルベンジル、3-、または4-エチルベンジル、3-、または4-メトキシベンジル、3-、または4-プロポキシベンジル、3-、4-メチレンジオキシベンジル)、ナフチルメチル基、チエニルメチル基(例えば2-、または3-チエニルメチル)、または置換分として低級アルキル基、低級アルコキシ基、またはメチレンジオキシ基を有する置換チエニルメチル基(例えば4-、または5-メチル-2-、または3-チエニルメチル)を示す。

- 5 -

-608-

- 6 -

前記式（1）を有するピラジン誘導体の好適な化合物の例としては次のものがあげられる。

- 2・エチル-3,5-ジフェニルピラジン
- 2・プロビル-3,5-ジフェニルピラジン
- 2・イソプロビル-3,5-ジフェニルピラジン
- 2・ブチル-3,5-ジフェニルピラジン
- 2・イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ジフェニルピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン

- 7 -

- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-イソプロピルアミノフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-シアノフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-メチルフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-エチルフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-n-プロビルフェニル)ピラジン

- 9 -

- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-n-ブロピルフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
- 2,6-ジメチル-3,5-ビス(p-ブロビルアミノフェニル)ピラジン

- 8 -

- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-ブロビルアミノフェニル)ピラジン
- 2-メチル-6-n-プロビル-3,5-ビス(p-イソブロビルアミノフェニル)ピラジン

- 10 -

2・メチル-6-n-プロビル-3.5-ビス  
(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-n-プロビル-3.5-ビス  
(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-n-プロビル-3.5-ビス  
(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-n-プロビル-3.5-ビス  
(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-n-プロビル-3.5-ビス  
(p-メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-n-プロビル-3.5-ビス  
(p-エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-n-プロビル-3.5-ビス  
(p-ジプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-イソプロビル-3.5-ジフェニルピラジン  
2・メチル-6-イソプロビル-3.5-ビス  
(p-クロロフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-イソプロビル-3.5-ビス  
(p-ブロモフェニル) ピラジン

2・メチル-6-イソプロビル-3.5-ビス  
(p-フルオロフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-イソプロビル-3.5-ビス  
(p-シアノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-イソプロビル-3.5-ビス  
(p-メチルフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-イソプロビル-3.5-ビス  
(p-エチルフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-イソプロビル-3.5-ビス  
(p-n-プロビルフェニル) ピラジン  
2.6-ジメチル-3.5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジメチル-3.5-ビス(p-メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジメチル-3.5-ビス(p-ジプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ジフェニルピラジン

- 11 -

2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-ブロモフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-n-プロビルフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン

- 12 -

2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-ブキシフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-イソブキシフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-ブロビルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-イソプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2・メチル-6-エチル-3.5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン

- 13 -

- 14 -

2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - エチル - 3,5 - ビス (p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - n - プロピル - 3,5 - ジフェニルピラジン  
2 - メチル - 6 - n - プロピル - 3,5 - ビス (p - クロロフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - n - ブチルフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - メトキシフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - エトキシフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - イソブロボキシフェニル) ピラジン

- 15 -

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - プトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - イソブロキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - メチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - エチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - プロピルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - ブチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソプロピル - 3.5 - ビス  
 (p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

- 16 -

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - n - プロピルフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - n - プチルフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - メトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - エトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - ブトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - イソブトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - メチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - エチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ビス  
 (p - プロピルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - イソプロビルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - プチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - ジプロビルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ジフェニルピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - クロロフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - プロモフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - フルオロフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - シアノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - メチルフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - エチルフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - n - プロピルフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - n - プチルフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - メトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - エトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ビス  
(p - イソプロポキシフェニル) ピラジン

- 19 -

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - ブトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - イソブトキシフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - メチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - エチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - プロピルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - プチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン

2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - メチルプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2 - メチル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス  
(p - ジプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2,6 - ジエチル - 3,5 - ジフェニルピラジン  
2,8 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - クロロフェ  
ニル) ピラジン  
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - プロモフェ  
ニル) ピラジン  
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - フルオロ  
フェニル) ピラジン  
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - シアノフェ  
ニル) ピラジン  
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - メチルフェ  
ニル) ピラジン  
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - エチルフェ  
ニル) ピラジン  
2,6 - ジエチル - 3,5 - ビス (p - n - プロピ

- 21 -

- 22 -

ルフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ブトキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ブロビルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-イソブロビ

- 23 -

ロモフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-n-ブロビルフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-イソプロボキシフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-ブ

ルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジエチル-3,5-ビス(p-ジプロビルアミノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ジフェニルピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-ブ

- 24 -

トキシフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-イソブトキシフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-プロビル-ビス(p-ブロビルアミノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-イソブロビルアミノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-エチル-6-n-ブロビル-ビス(p-メ

- 25 -

- 26 -

テルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2・エチル・6・n・プロピル・ビス (p・エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2・エチル・6・n・プロピル・ビス (p・ジプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ジフェニルピラジン  
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス (p・クロロフェニル) ピラジン  
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス (p・プロモフェニル) ピラジン  
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス (p・フルオロフェニル) ピラジン  
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス (p・シアノフェニル) ピラジン  
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス (p・メチルフェニル) ピラジン  
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス (p・エチルフェニル) ピラジン  
2・エチル・6・イソプロピル・3.5・ビス

(p - n - プロピルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - n - ブチルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - メトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - エトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - イソプロポキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - ブトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - イソブトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - メチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - エチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - プロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス

- 27 -

(p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - プチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソプロピル - 3,5 - ピス  
(p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ジフェニルピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス  
(p - クロロフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピス

(p - プロモフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス  
(p - フルオロフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス  
(p - シアノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス  
(p - メチルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス  
(p - エチルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス  
(p - n - プロピルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス  
(p - n - ブチルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス  
(p - メトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス  
(p - エトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス  
(p - イソプロポキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - ブチル - 3,5 - ピス

- 29 -

- 30 -

(p - プトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - ソフトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - メチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - エチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - プロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - ブチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス

- 31 -

(p - n - プロピルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - n - プチルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - メトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - エトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - イソプロポキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - プトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - ソフトキシフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - メチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - エチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - プロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス

- 33 -

(p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピス  
(p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ジフェニルピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - クロロフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - プロモフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - フルオロフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - シアノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - メチルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - エチルフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス

- 32 -

(p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - ブチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - エチル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピス  
(p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2,6 - ジ - n - プロピル - 3.5 - ジフェニルピラジン  
2,6 - ジ - n - プロピル - 3.5 - ピス (p - クロロフェニル) ピラジン  
2,6 - ジ - n - プロピル - 3.5 - ピス (p - ブ

- 34 -

ロモフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-n-プロビルフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-ブ

トキシフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-イソブロピルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-メ

- 35 -

チルプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-エチルプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-ジプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ジフェニルピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-プロモフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-

トキシフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-イソブロピルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2.6-ジ-n-プロビル-3.5-ビス(p-メ

- 36 -

ビス(p-n-プロビルフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-ブトキシフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-イソブロピルキシフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-ビス(p-ブロビルアミノフェニル) ピラジン  
2-n-プロビル-6-イソプロビル-3.5-

- 37 -

- 38 -

ビス( p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソプロピル - 3.5 -  
ビス( p - プチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソプロピル - 3.5 -  
ビス( p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソプロピル - 3.5 -  
ビス( p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソプロピル - 3.5 -  
ビス( p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソプロピル - 3.5 -  
ビス( p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソプロピル - 3.5 -  
ビス( p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソプロピル - 3.5 -  
ビス( p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3.5 -

フェニルピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - クロロフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - プロモフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - フルオロフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - シアノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - メチルフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - エチルフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - n - プロビルフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - n - ブチルフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - メトキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ

- 39 -

ス (p - エトキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - ブトキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - イソブトキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - メチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - エチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - プロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - プチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ  
ス (p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - n - プチル - 3,5 - ピ

- 40 -

(p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - メチルプロビルアミノフェニル) ピラ  
ジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - エチルプロビルアミノフェニル) ピラ  
ジン  
2 - n - プロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - ジプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ジ  
フェニルピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - クロロフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - プロモフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - フルオロフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ

- 41 -

ス (p - シアノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - メチルフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - エチルフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - n - プロビルフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - n - ブチルフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - メトキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - エトキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - ブトキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - イソプトキシフェニル) ピラジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ

ス (p - メチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - エチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - プロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - イソプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - プチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラ  
ジン  
2 - n - プロピル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
ス (p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラ

- 43 -

ジン  
2 - n - プロビル - 6 - イソブチル - 3,5 - ビス (p - ジプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ジフェニルピラジン  
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - クロロフェニル) ピラジン  
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - プロモフェニル) ピラジン  
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - フルオロフェニル) ピラジン  
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - シアノフェニル) ピラジン  
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - メチルフェニル) ピラジン  
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - エチルフェニル) ピラジン  
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - n - プロビルフェニル) ピラジン  
2 - ジ - イソプロピル - 3,5 - ビス (p - n -

- 44 -

- 45 -

- 46 -

ルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・ジブロピルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・メチルエチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・メチルプロピルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・エチルプロピルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2・ジ・イソプロビル-3,5-ビス(p・ジブロピルプロピルアミノフェニル) ピラジン

ロビルアミノフェニル) ピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ジ  
 フェニルピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ビ  
 ス (p・クロロフェニル) ピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ビ  
 ス (p・ブロモフェニル) ピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ビ  
 ス (p・フルオロフェニル) ピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ビ  
 ス (p・シアノフェニル) ピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ビ  
 ス (p・メチルフェニル) ピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ビ  
 ス (p・エチルフェニル) ピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ビ  
 ス (p・n・プロビルフェニル) ピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ビ  
 ス (p・n・ブチルフェニル) ピラジン  
 2・イソプロビル・6・n・ブチル・3.5・ビ

- 47 -

ス (p - メトキシフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - エトキシフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - ブトキシフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - イソブトキシフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - メチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - エチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - プロビルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - イソプロビルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ  
ス (p - プチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピ

- 48 -

ス (p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピラジン  
ス (p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピラジン  
ス (p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピラジン  
ス (p - メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピラジン  
ス (p - エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - n - プチル - 3.5 - ピラジン  
ス (p - ジプロピルアミノフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ジフェニルピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピラジン  
ス (p - クロロフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピラジン  
ス (p - ブロモフェニル) ピラジン  
2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピラジン

- 49 -

- 50 -

ス (p - フルオロフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - シアノフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - メチルフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - エチルフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - n - プロビルフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - n - ブチルフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - メトキシフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - エトキシフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - イソプロポキシフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - ブトキシフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ

- 51 -

2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - エチルプロビルアミノフェニル) ピラ  
 ジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - ジプロビルアミノフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ジフェニルピラ  
 ジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - クロ  
 ロフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - プロ  
 モフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - フル  
 オロフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - シア  
 ノフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - メチ  
 ルフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - エチ  
 ルフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - n -

ス (p - イソブトキシフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - メチルアミノフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - エチルアミノフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - プロビルアミノフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - イソプロビルアミノフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - ブチルアミノフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2 - イソプロビル - 6 - イソブチル - 3.5 - ピ  
 ス (p - メチルプロビルアミノフェニル) ピラ  
 ジン

- 52 -

プロビルフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - n -  
 ブチルフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - メト  
 キシフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - エト  
 キシフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - イソ  
 プロポキシフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - ブト  
 キシフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - イソ  
 ブトキシフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - メチ  
 ルアミノフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - エチ  
 ルアミノフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - プロ  
 ビルアミノフェニル) ピラジン  
 2.6 - ジ - n - ブチル - 3.5 - ピス (p - イソ

- 53 -

-620-

- 54 -

プロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-n-ブチル-3,5-ビス(p-ジブロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

(p-ブロモフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-n-プロピルフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-n-ブチルフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-エトキシフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-イソプロポキシフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 55 -

(p-ブトキシフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-イソブトキシフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-メチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-エチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ブロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-イソプロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ブチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ジメチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ジエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-メチルエチルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス

- 56 -

(p-メチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-エチルプロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2-n-ブチル-6-イソブチル-3,5-ビス(p-ジブロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン  
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-クロロフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-ブロモフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-フルオロフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-シアノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-メチルフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-エチルフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ-イソブチル-3,5-ビス(p-n-

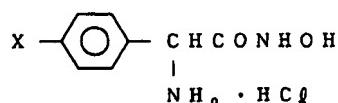
- 57 -

- 58 -

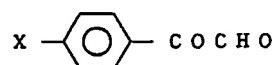
プロピルフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-n-ブチルフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-エトキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-イソプロポキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-ブロキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-イソブロキシフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-メチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-エチルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-ジプロピルアミノフェニル) ピラジン  
 2,6-ジ・イソブチル・3,5-ビス (p-メチルブロピルアミノフェニル) ピラジン  
 ピラジン誘導体 (I) は下記の方法によって製造される。

ピラジン誘導体 (I) は式  
 (以下余白)

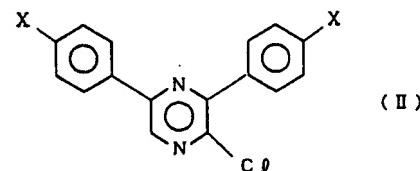
- 59 -



(式中Xは前述したものと同一意義を有する)  
を有するヒドロキサム酸誘導体と式



(式中Xは前述したものと同一意義を有する)  
を有するグリオキサール誘導体を適當な有機溶媒  
中で加熱して式



(式中Xは前述したものと同一意義を有する)  
を有する (II) を製造し、ピラジン誘導体 (II)  
をトリアルキルホウ素と反応させることにより製  
造される。

本発明のピラジン誘導体は、血小板の凝集を阻  
害する作用を有するので、血小板凝集抑制剤と  
して脳血栓等の予防に有効に使用される。さらに本  
発明のピラジン誘導体はシクロオキシゲナーゼ阻  
害作用を有し、抗炎症剤としても使用されうる。  
投与量は一般に成人1日量約30~600mgであり、  
必要により1~3回に分けて投与するのがよい。  
投与方法は投与に適した任意の形態をとることが  
でき、特に経口投与が望ましいが、静注も可能で  
ある。

本発明の化合物は単独または通常の方法で製剤  
担体あるいは賦形剤と混合され、錠剤、散剤、カ  
プセル剤、顆粒剤に製剤化される。担体あるいは  
賦形剤の例として炭酸カルシウム、リン酸カルシ  
ウム、でんぶん、ショ糖、乳糖、タルク、ステア  
リン酸マグネシウム等があげられる。本発明の化  
合物は、上記の固形剤の他に油性懸濁剤、シロッ  
プのような液剤とすることもできる。

本発明の化合物をサイクロデキストリンで包接  
し安定化することもできる。

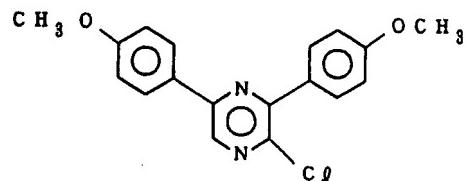
- 60 -

- 61 -

次に実施例および薬理試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

## 実施例 1

2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成



p-メトキシフェニルグリオキサルハイドレート(70.57g, 0.48mmol)及びp-メトキシフェニルグリシンヒドロキサム酸・HCl(68.76g, 0.30mmol)を用いてG. Dunn, J. A. Elvidge, G. T. Newbold, D. W. G. Ramsay, P. S. Spring and W. Sweeny, J. Chem. Soc., 2707(1949).の方法により、2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(10.08g, 収率11%)を得る。融点160~161℃(無色針状晶, ベンゼンより再結晶)。

- 63 -

Meg Al-ヘキサン溶液(0.7ml, 1.8mmol)を加えた後、アルゴン気流下、2時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(10ml)を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、溶媒を留去する。残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製, 20mm × 200 mm, 溶媒 ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)に付すと、2-メチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(609mg, 99%)を得る。融点117~118℃(無色針状晶、MeOHより再結晶)。

元素分析値C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する

計算値: C, 74.49; H, 5.92; N, 9.15

実験値: C, 74.39; H, 5.92; N, 9.25

Mass : m/z 306 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-nmr(CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 2.45(s, 8H), 3.60(s, 6H), 6.67(d, J=9Hz, 4H), 7.30(d, J=9Hz, 2H), 7.68(d, J=9Hz, 2H), 8.42(s, 1H) ppm.

元素分析値C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>C<sub>2</sub>N<sub>2</sub>に対する

計算値: C, 68.16; H, 4.88; N, 8.57

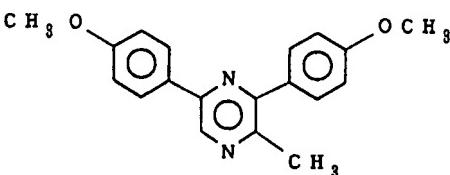
実験値: C, 68.39; H, 4.55; N, 8.61

Mass : m/z 326 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-nmr(CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 8.85(s, 8H), 8.95(d, J=8Hz, 2H), 8.98(d, J=8Hz, 2H), 7.90(d, J=8Hz, 2H), 7.98(d, J=8Hz, 2H), 8.80(s, 1H) ppm.

## 実施例 2

2-メチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成

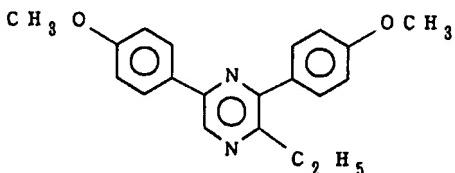


2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(652mg, 2mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(118mg, 0.1mmol)の無水ジオキサン(10ml)溶液に15%

- 64 -

## 実施例 3

2-エチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジンの合成



2-クロロ-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(487.5mg, 1.5mmol)、無水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(355.5mg, 2.25mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(87mg, 0.075mmol)の無水DMF(7.5ml)溶液に15%Et<sub>3</sub>B-ヘキサン溶液(1.5ml, 1.5mmol)を加えた後、アルゴン気流下、3時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(20ml)を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、溶媒を留去して得た残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製,

- 65 -

- 66 -

20mm×200 mm, 溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付すと、2-エチル-3,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(394mg, 79%)を得る。融点98.5~99.5°C(黄色針状晶, MeOHより再結晶)。

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に対する

計算値: C, 74.97; H, 6.29; N, 8.74

実験値: C, 75.03; H, 6.25; N, 8.73

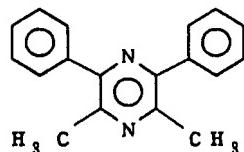
Mass : m/z 320 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-nmr(CDCl<sub>3</sub>/TMS) : δ 1.27(t,J=7Hz,3H)、2.90(q,J=7Hz,2H)、3.80(s,3H)、3.83(s,3H)、6.95(d,J=9Hz,2H)、6.97(d,J=9Hz,2H)、7.55(d,J=9Hz,2H)、7.98(d,J=9Hz,2H)、8.80(s,1H)ppm.

(以下余白)

#### 実施例 4

2,6-ジメチル-3,5-ジフェニルピラジンの合成



2,6-ジクロロ-3,5-ジフェニルピラジン(1.20ag, 4mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(232mg, 0.2mmol)の無水ジオキサン(15ml)溶液に15%Me<sub>3</sub>Al-ヘキサン溶液(2.9ml, 5.3mmol)を加えた後、アルゴン気流下、12時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(20ml)を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、溶媒を留去する。残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製, 20mm×200mm, 溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付すと、2,6-ジメチル-3,5-ジフェニルピラジン(900mg, 87%)を得る。融点99.5~100.5°C(無色板状晶,

- 67 -

ヘキサンより再結晶)。

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> に対する

計算値: C, 83.04; H, 6.20; N, 10.76

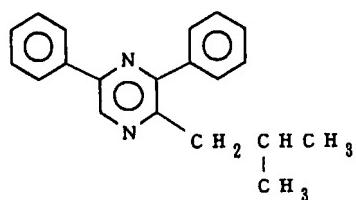
実験値: C, 83.14; H, 6.25; N, 10.89

Mass : m/z 260 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-nmr(CDCl<sub>3</sub>/TMS) : δ 2.57(s,6H)、7.13-7.67(m,10H)ppm.

#### 実施例 5

2-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジンの合成



2-クロロ-3,5-ジフェニルピラジン(533mg, 2mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(116mg, 0.1mmol)の無水ジオキサン(5ml)溶液に15%Bu<sub>3</sub>Al-

- 68 -

ヘキサン溶液(3ml, 2mmol)を加えた後、アルゴン気流下、2時間加熱還流する。冷後、水を加え、10%HClで酸性とし、減圧下溶媒を留去する。それを10%KOHで中和した後、エーテルで抽出し、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Wakogel C-200, 10g, 溶媒 ヘキサン:エーテル)に付すと、2-イソブチル-3,5-ジフェニルピラジン(340mg, 59%)を得る。融点107~108°C(無色針状晶, ヘキサンより再結晶)。

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> に対する

計算値: C, 83.80; H, 6.99; N, 9.71

実験値: C, 83.47; H, 7.00; N, 9.86

Mass : m/z 288 (M<sup>+</sup>),

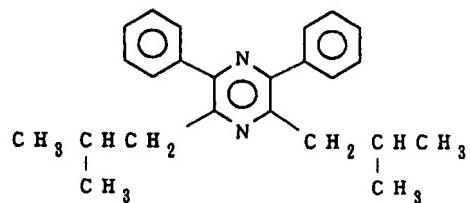
246 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>CH-CH<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-nmr(CDCl<sub>3</sub>/TMS) : δ 0.81(d,J=7.5Hz,6H)、1.93-2.40(m,1H)、2.84(m,J=7.5Hz,2H)、7.40-7.70(m,8H)、8.03-8.20(m,2H)、8.97(s,1H)ppm.

- 69 -

## 実施例 6

2,6-ジイソブチル-3,5-ジフェニルピラジンの合成



2,6-ジクロロ-3,5-ジフェニルピラジン ( $1.204\text{ g}$ ,  $4\text{ mmol}$ ) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム ( $484\text{ mg}$ ,  $0.4\text{ mmol}$ ) の無水ジオキサン ( $10\text{ ml}$ ) 溶液に  $15\%$  i-Bu<sub>3</sub>Al-ヘキサン溶液 ( $12\text{ ml}$ ,  $8\text{ mmol}$ ) を加えた後、アルゴン気流下、20時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、水 ( $30\text{ ml}$ ) を加え、エーテルで抽出し、溶媒を留去して得られる残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製,  $20\text{ mm} \times 200\text{ mm}$ , 溶媒 ヘキサン:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2:1$ ) に付す

- 71 -

ピラジン ( $326\text{ mg}$ ,  $1\text{ mmol}$ )、 $\text{NaCO}_2$  ( $102\text{ mg}$ ,  $1.5\text{ mmol}$ ) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( $58\text{ mg}$ ,  $0.05\text{ mmol}$ ) の無水DMF ( $5\text{ ml}$ ) 溶液にアルゴン気流下、 $100^\circ\text{C}$ 、2時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、水 ( $20\text{ ml}$ ) を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、溶媒を留去して得た残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (カラム: Kieselgel 60, 230-400メッシュ, メルク社製,  $20\text{ mm} \times 200\text{ mm}$ , 溶媒  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に付すと、3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ピラジン ( $225\text{ mg}$ ,  $77\%$ ) を得る。融点  $142\sim148^\circ\text{C}$  (無色針状晶、シクロヘキサンより再結晶)。

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  に対する

計算値: C, 79.95; H, 5.52; N, 9.58

実験値: C, 74.24; H, 5.51; N, 9.66

Mass : m/z 292 ( $M^+$ ) ,

<sup>1</sup>H-nmr( $\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ ) : δ 3.80(s, 6H), 8.93(d, J=9Hz, 4H), 8.20(d, J=9Hz, 4H), 8.73(s, 1H) ppm.

と、2,6-ジイソブチル-3,5-ジフェニルピラジン ( $185\text{ mg}$ ,  $13\%$ ) を得る。融点  $87\sim88^\circ\text{C}$  (無色柱状晶、ヘキサンより再結晶)。

元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2$  に対する

計算値: C, 88.87; H, 8.19; N, 8.13

実験値: C, 88.89; H, 8.24; N, 8.23

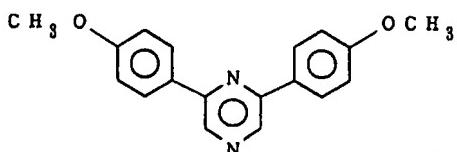
Mass : m/z 344 ( $M^+$ ) ,

802( $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ )

<sup>1</sup>H-nmr( $\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ ) : δ 0.80(d, J=7.5Hz, 12H), 1.95-2.41(m, 2H), 2.78(d, J=7.5Hz, 4H), 7.35-7.63(m, 10H) ppm.

## 実施例 7

3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ピラジンの合成

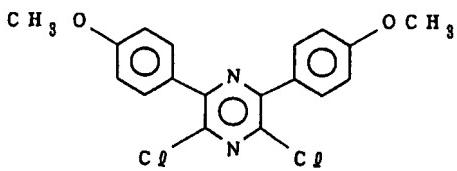


2-クロロ-3,5-ビス (p-メトキシフェニル)

- 72 -

## 実施例 8

2,6-ジクロロ-3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ピラジンの合成



2-クロロ-3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ピラジン  $1\cdot\text{O}\text{K}\text{S}\text{A}\text{I}\text{D}$  ( $2.33\text{ g}$ ,  $8.8\text{ mmol}$ ) を含む酢酸エチル ( $20\text{ ml}$ ) 溶液をあらかじめ熱しておいた  $\text{POCl}_3$  ( $42\text{ ml}$ ) 中に滴下する。滴下後、30分間加熱還流する。冷後、反応液を氷水中にあけ、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  でアルカリ性にすると淡黄色の結晶が析出する。これをろ取し、イソプロパノールより再結晶すると融点  $176\sim178^\circ\text{C}$  の淡黄色針状晶として 2,6-ジクロロ-3,5-ビス (p-メトキシフェニル) ピラジン ( $1.85\text{ g}$ ,  $75\%$ ) が得られた。

- 73 -

—625—

- 74 -

元素分析値  $C_{18}H_{14}N_2$  に対する

計算値 : C, 59.85 ; H, 9.91 ; N, 7.76

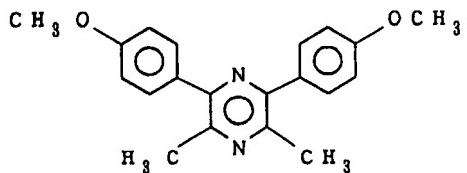
実験値 : C, 60.30 ; H, 9.93 ; N, 7.81

Mass : m/z 360 ( $M^+$ ) ,

$^1H$ -nmr(CDCl<sub>3</sub> / TMS) : δ 3.85(s, 6H), 6.97(d, J=9Hz, 4H), 7.87(d, J=9Hz, 4H) ppm.

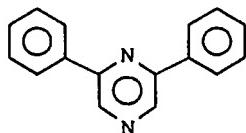
#### 実施例 9

2,6 -ジメチル -3,5 -ビス(p-メトキシフェニル) ピラジンの合成



2,6 -ジクロロ -3,5 -ビス(p-メトキシフェニル) ピラジン(360mg, 1mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(58mg, 0.05mmol) の無水ジオキサン(5ml) 溶液に15% Me<sub>3</sub>Al - ヘキサン溶液(0.75ml,

- 75 -



まず、フェニルグリシンをHCl - MeOHでフェニルグリシンメチルエステルとし、次に、G. Dunn et al., J. Chem. Soc., 2707 (1949)の方法を用いてフェニルグリシンヒドロキサム酸へと導き、このものとフェニルグリオキサールハイドレートにより1 - ヒドロキシ - 2 - ケト - 3,5 -ジフェニル - 1,2 - ヒドロピラジンを合成する。統いて、P. J. Lont et al., Rec. Trav. Chim., 92, 449 (1973), A. Ohta et al., J. Heterocyclic Chem., 20, 311 (1983)の方法により脱N - オキサイド、クロル化、脱クロル化を経て、2,6 -ジフェニルピラジンを得る。融点87~88°C (淡黄色針状晶, EtOHより再結晶)。

#### 薬理試験例 1

血小板凝集抑制作用

1.83mmol) を加えた後、アルゴン気流下、12時間加熱還流する。減圧下溶媒を留去し、残留物に水(15ml)を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出し、溶媒を留去する。残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー(カラム: Kieselgel 60, 230~400メッシュ、メルク社製、20mm × 200mm、溶媒ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1)に付すと、2,6 -ジメチル -3,5 -ビス(p-メトキシフェニル)ピラジン(128mg, 40%)を得る。融点142°C(無色針状晶, MeOHより再結晶)。

元素分析値  $C_{20}H_{20}N_2O_2$  に対する

計算値 : C, 74.98 ; H, 6.29 ; N, 8.74

実験値 : C, 75.12 ; H, 6.22 ; N, 8.88

Mass : m/z 320 ( $M^+$ ) ,

$^1H$ -nmr(CDCl<sub>3</sub> / TMS) : δ 2.83(s, 6H), 3.89(s, 6H), 6.97(d, J=9Hz, 4H), 7.60(d, J=9Hz, 4H) ppm.

#### 実施例 10

2,6 -ジフェニルピラジンの合成

- 76 -

ウサギ頸動脈より1/10容3.8%クエン酸ナトリウム採血後、該血液を遠心分離し、血小板に富む血漿(PRP: 5 × 10<sup>5</sup> 個/ $\mu$ l)を得る。

該PRP 200 $\mu$ l及び生食25 $\mu$ lをキュベットに入れ、アグリゴメーターにセットし37°C 2分間加温し、試験するピラジン誘導体のエタノール溶液1.25 $\mu$ lを加え3分間インキュベートした後、血小板の凝集惹起剤であるアラキドン酸溶液あるいはコラーゲン溶液を加え血小板凝集をアグリゴメーター【ヘマトレーサーVI: 二光バイオサイエンス㈱】で測定した。アラキドン酸(80 $\mu$ M)またはコラーゲン(15 $\mu$ g/ml)によって惹起される血小板凝集に対する50%抑制濃度を表1に示す。アセチルサリチル酸を比較例として用いた。

表1に示す如く本発明のピラジン誘導体は顕著な抗血小板凝集活性を見出した。また、表1に示さない本発明に係るピラジン誘導体も同様な活性を有することが確認された。尚、表中50%阻害濃度とは本発明に係るピラジン誘導体を導入しない場合の血小板の凝集能を100%とした場合、該ビ

- 77 -

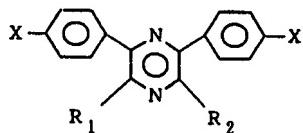
- 78 -

ラジン誘導体の導入により前記血小板の凝集能を  
50%まで抑制する為に要したピラジン誘導体溶液  
濃度を意味する。

(以下余白)

- 79 -

表 1 抗血小板凝集活性



実施例 No.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	<sup>14</sup> C <sub>50</sub>	
				アラキドン酸	コラーゲン
1	OCH <sub>3</sub>	H	Cl	1.2×10 <sup>-5</sup>	2.5×10 <sup>-5</sup>
2	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1.3×10 <sup>-5</sup>	3.5×10 <sup>-5</sup>
3	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.45×10 <sup>-6</sup>	4.1×10 <sup>-5</sup>
4	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2.1×10 <sup>-5</sup>	2.5×10 <sup>-5</sup>
5	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4.5×10 <sup>-5</sup>	1.3×10 <sup>-5</sup>
6	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2.5×10 <sup>-5</sup>	2.0×10 <sup>-5</sup>
7	OCH <sub>3</sub>	H	H	8.4×10 <sup>-6</sup>	3.0×10 <sup>-5</sup>
8	OCH <sub>3</sub>	Cl	Cl	9.9×10 <sup>-6</sup>	6.0×10 <sup>-5</sup>
9	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6.2×10 <sup>-8</sup>	4.0×10 <sup>-5</sup>
10	H	H	H	5.6×10 <sup>-6</sup>	1.4×10 <sup>-5</sup>
アセチル サリチル酸 (対照)	-	-	-	2.7×10 <sup>-5</sup>	8.2×10 <sup>-5</sup>

- 80 -

## 薬理試験例 2

## シクロオキシゲナーゼ阻害作用

ウサギ頸動脈よりカニューレを用い、3.8%クエン酸ナトリウム溶液1容に対し9容の血液を遠沈管に採取する。遠心分離により多血小板血漿を得る。多血小板血漿にその1/10容の77mM EDTA溶液を加えよく混合後、室温にて2500回転/分、10分間遠心分離操作を行う。上清を捨て洗浄液（塩化ナトリウム134mM、トリスアミノメタン15mM、EDTA 1mM D-グルコース5mMを蒸留水に溶解し、1規定塩化水素でpH7.4に調整したもの）約3mlで血小板を再懸濁し、室温にて2000回転/分、10分間遠心分離する。上清を捨て沈澱している血小板をpH8.0の1/15Mリン酸緩衝液で再懸濁し、血小板数を6~8×10<sup>5</sup>個/μlに調整する。

こうして得られた洗浄血小板をシクロオキシゲナーゼ酵素源とする。

アラキドン酸3μg、<sup>14</sup>C標識アラキドン酸（トルエン溶液）0.2μCi(1μg)を共栓付試験管に入

入れ、プロピレングリコール／エタノール混合液（1:3容）を1滴加え窒素ガス下でエタノール及びトルエンを蒸発させる。ここに検体溶液を50μl加え、さらに洗浄血小板を500μl加え、37°Cで3分間反応させる。

氷冷しながら0.5規定塩化水素3滴を加えpHを2~3にする。酢酸エチル2mlを加え10分間振とう抽出を行い4°Cで2500回転/分、10分間遠心分離を行う。

上清をフラスコに移し濃縮後、残渣を100μlエタノールに溶解しシリカゲル薄層板（メルク社製BOP 254）に全量スポットする。

展開溶媒（クロロホルム／メタノール／酢酸／水=90:8:1:0.8）で約18cm展開後、ラジオクロマトスキヤーでプロスタグランジンE<sub>2</sub>、プロスタグランジンD<sub>2</sub>及びHHTの放射活性の和を測定し、阻害活性をみた。結果を第2に示す。尚、表2に示さない本発明に係るピラジン誘導体も同様な活性を有することが確認された。

表 2 シクロオキシゲナーゼ阻害活性

実施例No.	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	50%阻害濃度 (モル)
2	OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	9.1×10 <sup>-5</sup>
9	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1.2×10 <sup>-4</sup>

## 急性毒性

ICR系雄性マウス（5週令）を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。本発明のピラジン誘導体のLD<sub>50</sub>値はいずれも800mg/kg以上であり、高い安全性が確認された。

## 〔発明の効果〕

本発明によれば新規なピラジン誘導体及びこれを含有する医薬製剤が提供される。

本発明の上記化合物はアラキドン酸あるいはコラーゲンによって誘起される血小板凝集作用を顯著に抑制するので、血小板凝集に起因する疾患、特に心筋梗塞、脳出血後の虚血性発作、脳梗塞等血小板凝集の関与する血栓症の予防剤として使用することができる。

また、本発明の上記化合物はシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するので、抗炎症剤としても使用することができる。

特許出願人 テルモ株式会社

代理人 弁理士 高木千嘉  
(外1名)